

16.1. COMPARTIMENTELE LICHIDIENE DIN ORGANISM.

GENERALITĂȚI.

Apa este principalul component al organismului și reprezintă aproximativ 60% din greutatea corpului la bărbați și 50% la femei. Aceste valori scad la vârstnici și la obezi. Apa totală este repartizată în două compartimente, separate de membrana celulară:

- ◆ 2/3 din apa totală este localizată în compartimentul *intracelular*;
- ◆ 1/3 este reprezentată de apa *extracelulară* repartizată astfel:
 - sectorul *extravascular* care conține 15 - 20% din apa totală, sau 15% din greutatea corporală și este reprezentat de limfă și lichidul interstițial;
 - sectorul *vascular* (volemia) reprezintă 7-8% din apa totală, respectiv 5% din greutatea corporală.

Apa trece liber și rapid între toate aceste compartimente, ca răspuns la modificările în concentrațiile de solviți, menținând echilibrul între compartimente. În felul acesta, osmolalitățile în toate compartimentele sunt egale.

La un bărbat adult de 70 kg, apa totală este de aproximativ 40 l, din care apa intracelulară reprezintă 25 l, apa extracelulară 15 l; în condițiile în care Ht este 40%, volumul plasmatic total este 2,75 - 3 l. Apa intravasculară se găsește în proporție de 85% în teritoriul venos și capilar și 15% în teritoriul arterial. De acest volum arterial depinde presiunea arterială, reglarea volumului fluidului extracelular, retenția de sodiu și apă.

I. Fiziopatologia sodiului și apei

Sodiul este principalul cation extracelular și elementul determinant al osmolarității eficace. Concentrația sodiului intracelular este în medie de 15 mmol/l, iar a sodiului extracelular de 140 mmol/l (135-145 mmol/l).

1. Aportul de apă și sodiu

Consumul zilnic de lichide este de 1-4 l/zi, reprezentat de apa ingerată ca atare și apa din alimente. *Senzația de sete* este declanșată de două categorii de stimuli:

- variațiile de *osmolaritate*: pragul de declanșare a setei este de 300 mOsm/kg apă, superior pragului de secreție a hormonului antidiuretic (ADH) care este de 280 mOsmol/kg;
- variațiile *hemodinamice* (în caz de modificări volemice și tensionale importante).

Aportul de apă din alimente este de aproximativ 1l/zi. Apa endogenă, provenind din oxidarea lipidelor, glucidelor și proteinelor, reprezintă 200 – 500 g apă zi.

Aportul mediu zilnic de sodiu este de 100 – 200 mmol. Absorbția sodiului are loc la nivelul intestinului subțire și a colonului.

2. Eliminarea apei și a sodiului

a) **Apa** se elimină **extrarenal** (pierderi cutanate și respiratorii) și la nivel **renal** (prin formarea urinei). Pierderile insensibile de apă (cutanate și respiratorii) reprezintă 650-850 ml/zi (aproximativ 0,4 - 0,5ml/kg/h). Pierderile cutanate variază în funcție de activitatea fizică și de temperatura ambiantă. Pierderile respiratorii depind de temperatura exterioară, de hiperventilație și de prezența unor afecțiuni respiratorii (traheostomie, etc).

Volumul de urină zilnic permite echilibrarea aportului cu eliminarea de apă. Urina finală este rezultatul filtrării apei plasmactice (180 l/zi) și a reabsorbției (99% din apa filtrată este reabsorbită în tubul renal, din care aproximativ 66% este reabsorbită în tubul contort proximal, izoosmotic, nereglabil; reabsorbția reglabilă are loc în tubul colector cortical și medular). Sub acțiunea ADH, tubul colector devine permeabil la apă și permite transferul apei din lumenul tubular spre capilarul peritubular. Acest fenomen implică existența unui gradient osmotic cortico-medular al interstițiului și al vaselor peritubulare. Urina eliminată reprezintă 1% din apa filtrată (1-2 l/zi).

b) Eliminările de sodiu sunt :

- *extrarenale* - nereglate, minime, se realizează prin transpirație, pierderi digestive (sub 20 mEq/l);
- *renale* - sunt cele ajustabile prin reabsorbția reglabilă de sodiu la nivelul tubului contort distal și a tubului colector cortical (sub influența aldosteronului), precum și la nivelul tubului colector medular; eliminările renale sunt de 150-200 mEq/24h, la un aport normal de sodiu.

Sistemele care reglează cantitățile de sodiu și apă în organism acționează împreună pentru menținerea concentrației sodiului extracelular (135–145 mEq/l) și a volumului fluidului extracelular .

II. Reglarea volumului lichidului extracelular

Sodiul este principalul cation extracelular, reprezentând cea mai importantă forță osmotică care menține mărimea volumului fluidului extracelular. Creșterea cantității totale de sodiu în lichidul extracelular este urmată de un volum sporit al compartimentului extracelular și supraîncărcarea acestuia. Sindroamele edematoase (din insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică, sindromul nefrotic) sunt stări clinice cu cantitate crescută de sodiu în compartimentul extracelular.

Dacă cantitatea totală de sodiu din compartimentul extracelular scade, volumul acestuia scade și rezultă depleția de volum a compartimentului extracelular (*deshidratare*

extracelulară). Când pierderile hidrosodate sunt izotonice apare *deshidratarea pură normonatremică*. Deshidratarea poate interesa sectorul interstițial și sectorul vascular.

Starea de umplere sau de depleție a **sectorului vascular** se evaluează *clinic* prin:

- măsurarea TA, a frecvenței cardiace, a variațiilor lor în decubit și în ortostatism (fiziologic se acceptă variații ale TA sub 10 mmHg) și apariția unei senzații de rău, vertij, concomitent cu modificările de poziție;
- măsurarea diurezei și a variațiilor ei, dovadă a calității perfuziei renale și indirect a volumului plasmatic;
- aprecierea aspectului și temperaturii tegumentelor, dovadă a calității vascularizației cutanate și implicit a volumului plasmatic și starea de vasoconstricție a circulației capilare;
- aprecierea clinică a stării de umplere a venelor antebrațului și a gâtului;
- măsurarea presiunii venoase centrale (PVC) în atriu drept prin cateter central (normal 0 - 8 mmHg);
- măsurarea presiunii arteriale de ocluzie (6-15 mmHg) prin cateterul Swann-Ganz (estimează în anumite situații presiunea de umplere a ventriculului stâng).

În caz de **diminuare a volumului sectorului plasmatic** se observă accelerarea frecvenței cardiace, diminuarea presiunii arteriale în decubit sau în ortostatism, paloare cutanată și răcirea extremităților, diminuarea diurezei, aplatizarea venelor gâtului și a antebrațului, scăderea PVC și a presiunii arteriale de ocluzie. În caz de pierdere a peste 30% din volumul plasmatic, apare șocul hipovolemic cu cianoza extremităților și semne neurologice de hipoperfuzie cerebrală (somnolență, confuzie, agitație). Invers, în caz de **creștere a volumului sectorului plasmatic**, se observă o creștere a presiunii arteriale, extremități calde, colorate, roșii, turgescența venelor.

Biologic, variațiile **sectorului plasmatic** se apreciază prin hematocrit și proteinemie. Astfel, o diminuare a volumului plasmatic antrenează o hemoconcentrație, cu creșterea hematocritului și a proteinemiei, în timp ce creșterea sectorului plasmatic determină hemodiluție cu scăderea Ht și a proteinemiei. Acești markeri nu sunt totdeauna relevanți în cazul unei anemii sau a unei hipoalbuminemii preexistente. Hipoperfuzia renală severă și prelungită conduce la apariția unei insuficiențe renale funcționale, în unele cazuri evoluând spre necroză tubulară acută. Examenul de urină arată prezența unui volum redus, cu urini concentrate (osmolaritate urinară >500 mosm/l), natriureză redusă (<10 mmol/l). Aceste date nu sunt prezente dacă cauza deshidratării extracelulare este de origine renală.

Sectorul interstițial este în parte responsabil de elasticitatea și tonicitatea pielii. Diminuarea volumului sectorului interstițial se evaluează prin determinarea greutateii (scăderea greutateii) și persistența pliului cutanat, apreciat de preferință pe o suprafață osoasă: stern, frunte, umăr (dificil de interpretat la vârstnici).

Rinichiul intervine pentru echilibrarea bilanțului sodat prin:

1. **Mecanisme glomerulare** – intervin în procesele fine de autoreglare a debitului filtrării glomerulare:

- a. *Arteriola aferentă* își modifică tonusul vascular în fața oricărei variații a presiunii intravasculare și astfel menține constant debitul filtrării glomerulare (DFG). Arteriola aferentă va suferi o vasoconstricție în fața creșterii presiunii intravasculare și vasodilatație în caz de scădere a presiunii intravasculare. Mecanismele de autoreglare asigură constanța debitului sanguin renal și a filtrării glomerulare pentru un interval larg de presiuni arteriale sistolice sistemice (80-200 mmHg).
- b. *Balanța glomerulo-tubulară* permite adaptarea reabsorbției de sodiu în tubul proximal la variația sarcinii filtrate. Astfel, o creștere a DFG se va însoți de o creștere a reabsorbției tubulare proximale de sodiu și invers. Aceasta permite amortizarea variațiilor filtrării glomerulare și menținerea constantă a excreției fracționale de sodiu.
- c. *Retrocontrolul tubulo-glomerular*: detectarea de către celulele maculei densa a aparatului juxta glomerular a creșterii concentrației de NaCl în lumenul tubular va conduce la un retrocontrol negativ asupra filtrării glomerulare din același nefron (diminuarea DFG prin vasoconstricția arteriolei aferente). Invers, DFG va fi crescut dacă sensorii maculei densa detectează o diminuare a cantității de NaCl la nivelul segmentelor tubulare distale.

În reglarea bilanțului sodat intervin **trei sisteme**, fiecare dintre acestea având un senzor aferent și un ram eferent (efector):

- a. **Receptorii localizați în celulele juxtaglomerulare** ale rinichiului (celule musculare specializate la nivelul arteriolei aferente) sesizează perturbările în perfuzia renală și răspund prin modificări în eliberarea reninei și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Aldosteronul favorizează retenția de sodiu de către tubul distal.
- b. **Receptorii de joasă presiune (voloreceptorii)** localizați în venele mari și în atriul drept (dar și în ventriculul drept și vasele pulmonare) sunt sensibili la modificări mici în umplerea atrială și venoasă. Activarea receptorilor de volum prin creșterea umplerii atriale are un dublu efect: (1) eliberarea factorului natriuretic atrial care promovează excreția renală de sodiu și (2) inhibiția tonusului simpatic, ceea ce induce natriureză din cauza diminuării secreției de renină și a reabsorbției tubulare sodate; stimularea acestor receptori inhibă, de asemenea, eliberarea de ADH, ceea ce duce la creșterea diurezei. Efecte inverse sunt observate când volumul circulant este diminuat, atriul nedestins, cu supresia sintezei de factor natriuretic atrial și eliberării de ADH.
- c. **Receptorii de înaltă presiune (baroreceptorii)** sunt localizați în aortă și în sinusul carotidian. Depleția volumului extracelular stimulează acești receptori, care activează sistemul nervos simpatic (SNS) și antrenează creșterea frecvenței cardiace, vasoconstricție și efect antinatriuretic. Stimularea lor induce de asemenea eliberarea de ADH. În caz de supraîncărcare sodată, acești receptori sunt inhibați, cu diminuarea tonusului simpatic și inducerea de efecte cardiovasculare opuse.

2. **Factori fizici**: mișcările fluidelor care traversează pereții capilari depind de echilibrul între presiunea osmotică (exercitată în special de proteinele plasmatică) și presiunea hidrostatică. Când sarcina sodată filtrată la nivelul glomerulului este importantă, rezultă:

- creșterea presiunii hidrostatice intratubulare și diminuarea presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare;
- creșterea presiunii oncotice în capilarele peritubulare (presiunea oncotică intratubulară fiind cvasi-nulă, deoarece proteinele nu filtrează);
- consecința este creșterea reabsorbției tubulare de sodiu.

3. Factori hormonal

Există o balanță hormonală între hormonii antinatriuretici, activați de hipovolemie și hormonii natriuretici a căror producție este favorizată de hipervolemie.

a. Hormoni antinatriuretici:

- *Sistemul renină - angiotensină - aldosteron (SRAA)*. **Renina** este o enzimă formată și eliberată de celulele granulare ale glomusului (componentă a aparatului juxta-glomerular) (vezi **Fig. 1**). Renina catalizează transformarea angiotensinogenului (proteină sintetizată de ficat) în angiotensină I, un decapeptid care, la rândul său, va fi convertit de către enzima de conversie a angiotensinei în angiotensina II, biologic activă.

Eliberarea reninei este controlată de:

- (1) **macula densa** (componentă a aparatului juxta-glomerular) este reprezentată de un grup de celule din tubul distal care vin în contact cu glomerulul la polul său vascular. O scădere a concentrației de NaCl la nivelul maculei densa (normal concentrația de NaCl în acest loc este 30-40 mEq/l) stimulează puternic secreția de renină, în timp ce o creștere a acesteia inhibă secreția de renină. Concentrația de NaCl variază proporțional cu rata fluxului fluidului tubular. O rată a fluxului crescută este întâlnită în stările cu exces de sodiu, iar un flux scăzut este prezent în depleția de Na.
 - (2) **baroreceptorii** din peretele arteriolei aferente mediază secreția de renină ca răspuns la modificările de presiune și întindere, de la acest nivel. Scăderea presiunii arteriale stimulează secreția de renină.
 - (3) **stimularea β adrenergică** (creșterea activității simpatice sau a nivelului catecolaminelor circulante) stimulează eliberarea de renină prin intermediul receptorilor β adrenergici de la nivelul aparatului juxta-glomerular.
- **Angiotensina II (Ang II)** promovează retenția de sare prin efecte directe și indirecte. Ea stimulează direct reabsorbția de sodiu în tubul proximal (prin stimularea schimbului Na^+/H^+) și, deoarece este un puternic vasoconstrictor renal, Ang II poate reduce rata filtrării glomerulare, reducând presiunea în capilarul glomerular sau reducând fluxul plasmatic. Indirect afectează balanța sodată prin stimularea producției și eliberării de aldosteron din zona glomerulară a glandei suprarenale. Aldosteronul induce o reabsorbție sodată (și secreție de K^+) la nivelul tubului contort distal și a canalului colector.

- **Vasopresina** sau hormonul antidiuretic este reglată în primul rând de osmolaritatea fluidelor din organism, însă nivelul vasopresinei crește și în stările de depleție de volum. Aceasta favorizează retenția de apă și refacerea volumului fluidelor corpului. În plus față de acțiunea sa asupra reabsorbției hidrice, acest hormon crește și reabsorbția sodată la nivelul ansei Henle și a canalului colector.

b. Hormoni natriuretici:

- **factorul natriuretic atrial** este un peptid sintetizat de miocitele atriale și eliberat ca răspuns la distensia atrială. Are efect de creștere a natriurezei prin acțiunea vasodilatatoare pe arteriola aferentă cu creșterea DFG și a sarcinii sodate filtrate; are acțiune inhibitoare directă asupra reabsorbției sodate în tubul proximal și tubul colector medular. Are efect inhibitor asupra eliberării de renină, ADH și aldosteron.
- **Prostaglandinele și bradikininele** au acțiune vasodilatatoare renală și induc excreția de sodiu și apă. PGE_2 cresc excreția de sodiu prin creșterea cantității de sodiu filtrate și inhibiția transportului de sodiu în porțiunea ascendentă a ansei Henle și la nivelul tubului colector. PGE_2 cresc excreția de apă prin antagonizarea ADH.

Sistemul nervos simpatic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, peptidul natriuretic atrial și vasopresina reprezintă cele patru sisteme principale reglatorii care își adaptează activitatea lor ca răspuns la modificările volumului fluidelor din organism. Aceste schimbări în activitatea lor mediază efectele volumului fluidelor asupra excreției urinare de sodiu.

III. Osmolaritate/osmolalitate și tonicitate

Osmolalitatea este determinată de concentrația totală de solviți într-un compartiment lichidian. Principalii solviți ai fluidului extracelular sunt sodiul, glucoza și ureea. Osmolaritatea este identică în sectoarele intra și extracelulare: 290 ± 5 mOsm/kg apă; în sectorul extracelular sodiul reprezintă elementul esențial de osmolalitate eficace care joacă rol în transferurile interne de apă. În situație normală, ureea (16 mOsm/g) și glucoza (5 mOsm/g), deși sunt incluse în măsurarea osmolalității globale, nu au rol în transferul de apă, aceste două substanțe trecând liber prin membrana celulară.

Osmolaritatea serică poate fi calculată aproximativ după formula:

$$\text{OSM (calc)} = 2 \times (\text{conc sodiu}) + (\text{conc glucoză})/18 + (\text{ureea nitrogen din sânge})/2,8$$

Concentrația de sodiu este exprimată în mEq/l, iar glucoza și ureea în mg/dl. Cantitativ, concentrația de sodiu are cea mai importantă contribuție în osmolaritatea serică.

Anomaliile în concentrația de sodiu reflectă perturbări în reglarea cantității de apă din compartimentul extracelular.

Tonicitatea se referă la efectul combinat al tuturor solviților de a genera o forță osmotică (*osmotic driving force*) care cauzează mișcarea apei dintr-un compartiment în altul. Pentru a crește tonicitatea fluidului extracelular, un solvit trebuie să fie limitat la compartimentul lichidian extracelular. Aceasta înseamnă că solvitul este incapabil să treacă din compartimentul extracelular în cel intracelular, crescând astfel presiunea osmotică și translocând apa spre compartimentul extracelular. Apa se mișcă din compartimentul intracelular în cel extracelular pentru stabilirea unui echilibru osmotic. Solviții capabili să cauzeze asemenea mișcări ale apei sunt: sodiul, glucoza, manitolul și sorbitolul, fiind numiți **“osmoli eficace”**.

Sodiul rămâne în cea mai mare parte în spațiul extracelular deoarece este pompat în afara celulei de către Na-K-ATP-aza, astfel că adăugarea de sodiu la fluidul extracelular produce ieșirea apei din celulă ducând la reducerea volumului celulei. Astfel, **sodiul este un osmol eficace** deoarece este capabil să determine mișcarea eficace a apei.

Concentrația sodiului extracelular este determinantul principal al tonicității plasmatice. Când tonicitatea crește, înseamnă că concentrația sodiului extracelular a crescut. Hipertonicitatea este principalul stimul pentru sete și pentru eliberarea hormonului antidiuretic, factori importanți în reglarea apei totale din organism. Dacă concentrația de sodiu crește, sunt stimulate setea (ducând la aport de apă) și eliberarea de ADH (ducând la retenția de apă de către rinichi). O concentrație crescută de sodiu ne informează că este prea puțină apă față de sodiu.

Glucoza este un osmol eficace, dar glucoza nu are o contribuție importantă la osmolalitatea serică sau tonicitate în circumstanțe normale deoarece este asimilată în celule în prezența insulinei. În diabetul zaharat necontrolat, glucoza devine osmotic activă, o concentrație plasmatică mult crescută poate duce la o hipertonicitate importantă, cu mișcarea apei în spațiul extracelular, susceptibilă de a genera hiponatremie în absența insulinei. Ureea, osmol inactiv, poate avea același comportament când aceasta este eliminată rapid din compartimentul plasmatic în cursul epurării extrarenale. Ureea contribuie la osmolalitate, dar ea străbate cu ușurință membranele celulare și se distribuie astfel în apa din întreg organismul. Nu există un gradient de concentrație al ureei între compartimente și, în consecință, ea nu contribuie la mișcarea apei și deshidratarea celulară.

Controlul tonicității determină starea normală de hidratare celulară și deci volumul celular. Celulele creierului sunt implicate în mod particular în acest fenomen. Majoritatea

simptomelor și semnelor importante ale tonicității anormale sunt datorate *edemului cerebral*, ca răspuns la hiponatremie, sau *ratatinării*, ca răspuns la hipernatremie.

Dacă se produce o scădere bruscă în tonicitatea fluidului compartimentului extracelular, apa va intra în compartimentul intracelular, ducând la edem celular. Invers, o creștere rapidă în tonicitatea extracelulară duce la ieșirea apei din celulele creierului și deshidratarea creierului.

Pentru a păstra tonicitatea constantă (concentrația de sodiu) a fluidului compartimentului extracelular, sunt necesare:

- ◆ un debit adecvat al filtrării glomerulare (DFG);
- ◆ o ofertă corespunzătoare de filtrat glomerular spre segmentele de concentrație și diluție a ansei Henle și nefronului distal;
- ◆ mecanisme tubulare de concentrație și diluție intacte;
- ◆ un răspuns adecvat al rinichiului la ADH.

Gaura osmolală (G. osm.)

Gaura osmolală se definește prin diferența dintre osmolalitatea măsurată (prin crioscopie) și osmolalitatea calculată.

$$\text{G.Osm.} = \text{Osm. (măsurată)} - \text{Osm. (calculată)}$$

Valori >10 mOsm/l sunt anormale și sugerează prezența unei substanțe exogene. Determinarea unei creșteri semnificative a găurii osmolale poate fi utilă în cazul prezenței unor compuși exogeni care nu intră în calcul, dar sunt măsurați de laborator ca substanțe osmotice active. Sodiul, glucoza și ureea nu cresc gaura osmolară deoarece ele afectează atât osmolalitatea calculată cât și cea măsurată.

Hormonul antidiuretic (ADH)

Hormonul antidiuretic este produs la nivelul neuronilor nucleilor supraoptici și paraventriculari din hipotalamus și apoi stocat și eliberat din granulele terminațiilor nervoase localizate în hipofiza posterioară. Cea mai importantă funcție a ADH este reglarea permeabilității pentru apă a porțiunilor distale ale nefronului, în particular a tubului colector.

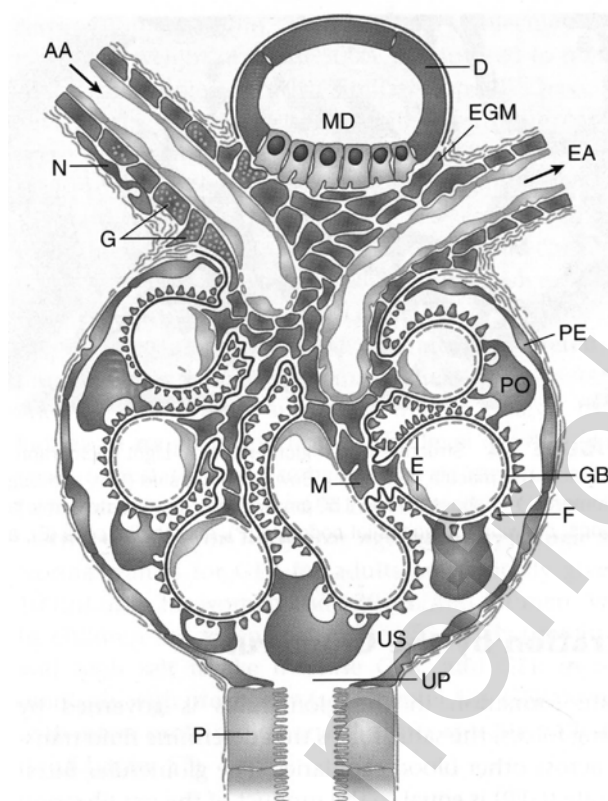
ADH este cel mai important factor care intervine în concentrarea sau diluția urinei. Secreția de ADH este declanșată prin creșterea (chiar minimă) a osmolalității plasmatice. ADH crește permeabilitatea tubului colector renal la apă și permite apei să se deplaseze după gradientul de concentrație și să fie reabsorbită în interstițiul medular hipertonic. Ca urmare se reține apa și scade osmolalitatea fluidului extracelular. Modificări de numai câțiva mOsmol/l vor stimula osmoreceptorii hipotalamici și determină eliberarea de ADH.

Osmolalitatea urinară poate ajunge la 1200 mOsmol/l, când ADH este prezent, și poate coborî până la 50 mOsmol/l când ADH este absent. Unii **stimuli nonosmotici** pot cauza secreția de ADH, chiar dacă osmolaritatea extracelulară nu este crescută. *Depleția importantă de volum* a compartimentului extracelular, *greața și narcoticele* pot stimula secreția de ADH. Unele tulburări clinice (*durerea*) pot stimula fie secreția de ADH, fie acțiunea acestuia asupra tubului colector.

Sindromul clinic determinat de eliberarea sau creșterea acțiunii ADH prin stimuli nonosmotici este caracterizat prin retenție patologică de apă și hiponatremie (SIADH: sindromul secreției inadecvate de ADH) (vezi Cap. "Hiponatremia").

Absența sau deficiența ADH poate duce la incapacitatea rinichiului de a concentra adecvat urina. Acest defect de concentrare poate duce la pierderi renale excesive de apă și hipernatremie. Acest sindrom este denumit *diabet insipid central* (vezi Cap. "Deshidratarea intracelulară").

Fig. 1. Aparatul juxtaglomerular – reprezentare schematică



AA – arteriola aferentă; D – tubul distal; E – celulă endotelială; EA – arteriola eferentă; EGM – celula mezangială extraglomerulară; F – proces podocitar; G – celula granulară juxtaglomerulară; GBM – membrana bazală glomerulară; M – celula mezangială; MD – macula densa; N – terminații nervoase simpatice; P – tubul proximal; PE – celula epitelială parietală; PO – epiteliu podocitar; UP – polul urinar; US – spațiul urinar